

①

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001 年 9 月 13 日 (13.09.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/66083 A1(51) 国際特許分類¹: A61K 9/00, 47/36, 47/10, 47/12

島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/01802

(22) 国際出願日: 2001 年 3 月 8 日 (08.03.2001)

(74) 代理人: 北川富造(KITAGAWA, Tomizo); 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社 特許部 Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-67260 2000 年 3 月 10 日 (10.03.2000) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中村 亨 (NAKAMURA, Tohru) [JP/JP]. 上原千絵 (UEHARA, Chie) [JP/JP]. 小畑清隆 (OBATA, Kiyotaka) [JP/JP]. 新井和美 (ARAI, Kazumi) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊添付公開書類:
— 国際調査報告書

/続葉有/

(54) Title: GEL PREPARATIONS FOR ORAL ADMINISTRATION HAVING IMPROVED PRESERVATION PROPERTIES

(54) 発明の名称: 防腐性を向上した経口用ゲル製剤

(57) Abstract: Gel preparations for oral administration, which contain carrageen, a sugar alcohol and sorbic acid and have a pH value of from 4 to 9, show a sufficient preservation properties without any deterioration in the advantages of the conventional gel preparations (i.e., excellent administration properties, easiness in improving taste, molding properties into arbitrary shapes, portability without resort to water, etc.). Owing to these characteristics, these gel preparations are useful particularly for patients with poor deglutition (aged persons, infants, those with serious diseases, etc.), patients unwilling to take drugs (infants, etc.), patients being hardly able to take drugs together with water because of being out frequently, etc.

(57) 要約:

カラギーナン、糖アルコールおよびソルビン酸を配合し、pHが4～9の範囲である経口用ゲル製剤は、従来から知られているゲル製剤の利点（優れた服用性、風味改善の容易性、自由な形状への成形性、水不要で服用できる携帯性など）を損なうことなく十分な防腐性も持ち合わせていることから、嚥下能力の低い患者（老人、小児、重病者など）、薬の服用を好まない患者（小児など）、外出が多いなどから水と同時服用が困難な患者などに特に有用な製剤を提供することが可能になった。

WO 01/66083 A1



2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

防腐性を向上した経口用ゲル製剤

技術分野

本発明は経口用ゲル製剤に関し、さらに詳しくは、ゲル製剤の利点を生かしながら防腐性を向上させた経口用ゲル製剤に関する。

背景技術

ゲル製剤は、服用性に優れているので、嚥下能力が低い老人、病人、小児などに対する製剤に好適に用いられる。また、ゲル製剤は着色や風味付けが容易な事から視覚、味覚の面で商品性の向上を図ることができ、さらに、水無しで服用できることから携帯性に優れた商品などに適用できるなど、様々な利点がある。

この様なゲル製剤に用いるゲル化剤としては寒天類、カラギーナンなど種々のものが知られている。それらのゲル化剤のうち、ゲルからの離水、服用性、薬物の溶出などの点ではカラギーナンが最も好ましい。

一般的に、医薬品、食品などはその品質の確保が重要であり、特に腐敗防止は極めて重要である。腐敗防止のためには、通常パラオキシ安息香酸エステル類などの防腐剤を配合している。

従来、ゲル製剤としては特開昭56-97220号公報、特開平6-256221号公報に記載された技術などが知られているが、ゲル製剤の防腐性に着目した技術は知られていない。

発明の開示

本発明者らは、ゲル化剤にカラギーナンを用いて、pHをゲルの安定性確保に好ましい4～9の範囲に調節し、風味改善のためにショ糖を配合し、防腐剤としてパラベン類を用いた処方ゲル製剤の提供を試みたところ、他の剤形では十分な防腐効果を示す量の防腐剤を配合しているのにも拘わらず、ゲル製剤では防腐効果が不十分であることを見出した。

本発明者らは、ゲル製剤の利点を損なうことなく、十分な防腐効果を持ったゲル製剤を提供するために種々検討した結果、風味改善に用いるショ糖の代わりに糖アルコールを加え、防腐剤をソルビン酸に変更すると、ゲル製剤の利点はそのままに、十分な防腐効果を兼ね備えたゲル製剤が提供できることを見出し本発明を完成した。

すなわち本発明はカラギーナン、糖アルコールおよびソルビン酸を配合し、pHが4～9の範囲である経口用ゲル製剤である。

発明を実施するための最良の形態

本発明に用いられるカラギーナンの配合量は、ゲル製剤の安定性の点から製剤全体の0.01～20質量%が好ましく、0.5～10質量%がさらに好ましい。

本発明で糖アルコールとは、ソルビトール、キシリトール、エリスリトール、マルチトールなどであるが、風味および安定性の点からキシリトールまたはエリスリトールが好ましい。

糖アルコールの配合量は、糖アルコールの種類によって異なるが、風味の点から製剤全体の10～50質量%が好ましい。

本発明で用いるソルビン酸は通常使用されるものを使用することができ、その塩（カリウム塩など）を使用することもできる。

ソルビン酸の配合量は防腐性の点から製剤全体の0.01～0.8質量%が好ましい。

本発明ではゲルの安定性の点からpH4～9である必要があり、pH4～7が好ましく、pH5～6がさらに好ましい。pHの調節には通常用いられるpH調節剤を使用することができるが、風味、安全性、防腐性などの点からクエン酸およびクエン酸ナトリウムの組合せが最も好ましい。なお、ゲル剤のpH測定は一般的なpH測定器で測定することができる。

本発明ではさらに防腐効果増強剤を配合することにより防腐効果をさらに向上させることができる。ここで防腐効果増強剤とはカビ、酵母、細菌などの腐敗源が、ソルビン酸の吸収を補助する成分であり、具体的にはメントール、リモネン、

カプリル酸、カプリン酸、サポニン類などを用いることができる。それらの中でも特にメントールが好ましい。

本発明の経口ゲル製剤には必要に応じて経口投与可能な医薬成分、栄養成分などを配合することができる。

本発明には添加物として、経口製剤に配合可能な矯味剤、香料、乳化剤、安定化剤、充填剤、などを配合することができる。例えば、ステビオシド、ソーマチンなどの甘味剤、ココア末などの矯味剤、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステルなどの界面活性剤、二酸化ケイ素、例えばエロジール 200（商品名）などの充填剤などがあげられる。またこれら添加物以外にも、必要に応じて、通常の医薬品に配合可能な成分を配合することができる。なお、防腐性の点からは、ショ糖は配合しない方が好ましいが、風味改善の点から防腐性を確保できる少量であれば配合も可能である。

本発明の経口用ゲル製剤は、水、カラギーナン、糖アルコール、必要であればその他の成分を溶解させ、pHを調節し、加温混合させた後、経口容易な大きさ及び形状となるように適当な容器中に充填して冷却固化することにより得ることができる。

実施例

以下、実施例および試験例により本発明をさらに詳細に説明する。

実施例 1

ピコスルファートナトリウム 0.25 g、クエン酸 0.2 g、クエン酸ナトリウム 4.8 g、メントール 0.12 g、ソルビン酸カリウム 1 g を精製水 729.83 g に溶解した。

これに、別にキシリトール 140 g、マルチトール 110 g、カラギーナン 14 g を混合した粉体を加え、室温で十分分散した後 60～80℃ に加熱して溶解し、さらにクエン酸を適量加えて pH 6 に調整した後、所定の容器に充填し、30℃ 以下に冷却成形固化して日服の内服ゲルを得た。

実施例 2 ～ 5

表 1 に示した成分について実施例 1 と同様の方法で内服ゲル製剤を調製した。

比較例 1

ピコスルファートナトリウム 0.25 g、クエン酸 0.2 g、クエン酸ナトリウム 4.8 g、プロピルパラベン 0.2 g、ブチルパラベン 0.067 g、安息香酸ナトリウム 3 g を精製水 727.683 g に溶解した。これに、別に砂糖 250 g、カラギーナン 14 g を混合した粉体を加え、室温で十分分散した後 60 ～ 80℃ に加熱して溶解し、さらにクエン酸を適量加えて pH 6 に調整した後、所定の容器に充填し、30℃ 以下に冷却成形固化して目的の内服ゲルを得た。

表 1

処方	比較例 1	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5
カラギーナン	1.40	1.40	1.40	1.40	1.40	1.40
ブチルパラベン	0.020					
ブチルパラベン	0.0067					
安息香酸ナトリウム	0.300					
ソルビン酸		0.100	0.100	0.100	0.100	0.100
クエン酸ナトリウム	0.480	0.480	0.480	0.4800	0.4800	0.4800
リン酸ジヒドロコデイン			0.030	0.0133		
マレイン酸カルピノキサミン			0.012	0.0042		
dl-塩酸メチルエフェドリン			0.075	0.0333		
無水カフェイン			0.060	0.0416		
アセトアミノフェン				0.5000		
塩酸プロムヘキシシ				0.0067		
マレイン酸クロルフェニラミン					0.0067	
塩酸フェニルプロパノールアミン					0.1100	
ピコスルファート Na	0.025	0.025				
カンゾウ						0.3750
ケイヒ						9.0000
砂糖	25.000					
キシリトール		14.00	14.00	14.00	14.00	14.00
マルチトール		11.00	11.00			11.00
エリスリトール				11.00	11.00	
メントール		0.012			0.012	0.012
クエン酸	0.0200	0.0200	0.0200	0.0200	0.0200	0.0200
精製水	72.7483	72.9630	72.8095	72.3874	72.8578	63.6130

試験例

各実施例及び比較例の防腐性を日本薬局方（13）記載の保存効力試験により

5 菌株 (S.aureus C.albicans E.coli P.aeruginosa A.niger) を用い評価した。
結果を表 2～4 に示した (数字の単位は log cfu/g)。

表 2

P.aeruginosa	0日	7日	14日	21日	28日
比較例 1	6.1	7.0	6.0	6.2	5.6
実施例 1	6.2	1.0	1.0	1.0	1.0
防腐剤抜き	6.2	4.7	4.3	5.4	4.3

表 3

S.aureus	0日	7日	14日	21日	28日
比較例 1	6.4	1.8	1.0	1.0	1.0
実施例 1	6.4	2.8	1.0	1.0	1.0
防腐剤抜き	6.4	6.5	5.9	5.3	5.1

表 4

A.niger	0日	7日	14日	21日	28日	28日後の状態
比較例 1	5.7	5.1	5.1	5.1	5.1	発芽あり
実施例 1	6.0	5.1	3.8	3.7	3.8	発芽なし
防腐剤抜き	6.0	5.9	6.0	6.0	5.2	発芽あり

その結果、実施例 1 の組成物では、今回用いた 5 菌株の増殖は認められなかった。実施例 1 の組成物は、S.aureusにおいては比較例 1 と同等の保存効力を示し、さらに比較例 1 では効果のなかったP.aeruginosaやA.nigerに対しても効果が認められた。

産業上の利用可能性

本発明のゲル製剤は、従来から知られているゲル製剤の利点 (優れた服用性、風味改善の容易性、自由な形状への成形性、水不要で服用できる携帯性など) を

損なうことなく十分な防腐性も持ち合わせていることから、嚥下能力の低い患者（老人、小児、重病者など）、薬の服用を好まない患者（小児など）、外出が多いなどから水と同時服用が困難な患者などに特に有用な製剤を提供することが可能になった。

請求の範囲

1. カラギーナン、糖アルコールおよびソルビン酸を配合し、pHが4～9の範囲である経口用ゲル製剤。
2. カラギーナンの配合量が製剤全体の0.01～20質量%である請求の範囲第1項記載の経口用ゲル製剤。
3. 糖アルコールがキシリトールまたはエリスリトールである請求の範囲第1項記載の経口用ゲル製剤。
4. 糖アルコールの配合量が製剤全体の10～50質量%である請求の範囲第1項記載の経口用ゲル製剤。
5. ソルビン酸の配合量が製剤全体の0.01～0.8質量%である請求の範囲第1項記載の経口用ゲル製剤。
6. さらに防腐効果増強剤を配合したことを特徴とする請求の範囲第1項記載の経口用ゲル製剤。
7. 防腐効果増強剤がメントールである請求の範囲第6項記載の経口用ゲル製剤。
8. クエン酸およびクエン酸ナトリウムの少なくとも1種をpH調節剤として配合したことを特徴とする請求の範囲第1項記載の経口用ゲル製剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01802

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int. Cl.⁷ A61K9/00, 47/36, 47/10, 47/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int. Cl.⁷ A61K9/00, 47/36, 47/10, 47/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP, 11-92402, A (Eisai Co., Ltd.), 06 April, 1999 (06.04.99), (especially, working example 5), & WO, 99/4818, A1	1-5, 8 6, 7
A	JP, 11-322606, A (Kobayashi Seiyaku Kogyo K.K.), 24 November, 1999 (24.11.99), (working examples 3, 4) (Family: none)	1-8
A	JP, 10-236983, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 September, 1998 (08.09.98), (Table 1) (Family: none)	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 May, 2001 (21.05.01)


Date of mailing of the international search report
29 May, 2001 (29.05.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K9/00, 47/36, 47/10, 47/12		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K9/00, 47/36, 47/10, 47/12		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP, 11-92402, A (エーザイ株式会社) 6. 4月. 1999 (06. 04. 99) (特に、実施例5) & WO, 99/4818, A1	1-5, 8 6, 7
A	JP, 11-322606, A (小林製薬工業株式会社) 24. 11月. 1999 (24. 11. 99) (実施例3, 4) (ファミリーなし)	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 21. 05. 01		国際調査報告の発送日 29.05.01
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 今村 玲 英 子  電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 10-236983, A (大正製薬株式会社) 8. 9月. 1998 (08. 09. 98) (表1) (ファミリーなし)	1-8